

**TIAGO PACHECO DE CAMARGO**

# **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COMPLEXO MODELO PARA SÍTIO ATIVO DE METALOENZIMAS DE COBRE**

Trabalho de conclusão de Curso  
apresentado ao Programa de Graduação  
em Química, Centro de Ciências Físicas e  
Matemáticas, Universidade Federal de  
Santa Catarina, como requisito para a  
obtenção do título de Bacharel em  
Química.

Orientador: Prof. Dr. Ademir Neves

Co-orientador(a): Dra. Rosely A. Peralta

**Florianópolis, novembro de 2006.**

*“Dedico este trabalho a meus pais, que depositaram em mim sua confiança e me apoiaram em todos os momentos.”*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ademir Neves, pela orientação, incentivo e pelos conselhos para minha formação acadêmica e pessoal durante esses dois anos de orientação.

A Prof. Dra. Rosely A. Peralta pelas sugestões, discussões, e entusiasmo como minha co-orientadora.

Ao Prof. Dr. Augusto Susin Ceccato pelo incentivo, discussões, e amizade.

Ao Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi, responsável pelas análises de difratometria de raios X e pela colaboração e discussões pertinentes a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Sálvio Mangrich, responsável pelas análises de EPR .

Aos meus amigos do LABINC Fernando Xavier, Annelise (Neném), Rafa, Vitinho, Ademir dos Anjos, Ricardo, Geovana, Renata, Fernando dos Passos, Bernardo, Nicolás e Maryene pelas conversas, brincadeiras e amizade, fazendo do ambiente de trabalho um local agradável e propício a discussões e trocas de experiências.

Ao pessoal do curso Eduard, Dinho, Luana, Juliana, Pexo, Michele, aos Tiago's, Jânio e a todos os amigos da graduação pela força, estímulo, e principalmente pela amizade. Sei que não importará que rumo venhamos a tomar, sei que sempre seremos bons amigos.

Agradeço a amiga Rosely (Rô) que me aturou durante esses dois anos de iniciação científica. Obrigada pela força e pela atenção na leitura e críticas deste e de outros muitos outros trabalhos. A você, meu respeito, admiração, carinho e amizade.

Agradeço também a meus pais, minha irmã e minha namorada pelo incentivo. Mesmo a distância, sempre participaram comigo nos momentos difíceis e em minhas conquistas.

Ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao CNPq pelo apoio financeiro na viabilização da execução deste trabalho.

A todos que estiveram presentes neste período de convívio.

E principalmente a Deus, que é meu porto seguro, onde deposito minha fé e minhas esperanças.

*“... Não comeces nada do qual venha logo a se arrepender, guarde-se de começar o que não sabe executar e comece por se instruir no que deve fazer; deste modo terás uma vida feliz ...”*

*Pitágoras*

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	10
2. Objetivos .....	18
2.1. Objetivos Principais.....	18
2.2. Objetivos Específicos .....	18
3. Parte experimental .....	19
3.1. Material e Métodos.....	19
3.2. Métodos e instrumentação .....	19
4. Síntese dos Precursores e do Ligante .....	22
4.1. Síntese do 2-clorometil-4-metil-6-formil-fenol (cmff).....	22
4.2. Síntese do { <i>N,N'</i> -[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)(dimetil)]-etilenodiamina} ( $H_2fmbme$ ).....	26
4.3. Síntese do Perclorato de { <i>N,N'</i> -[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)-(dimetil)]- etilenodiamina}-Cobre(II) [ $Cu^{II}(H_2fmbme)(ClO_4)](ClO_4).0,5(CH_3CN)$ (1). .....	28
5. Resultados e Discussão .....	30
5.1. Síntese e caracterização dos precursores e do ligante.....	30
5.2. Síntese e caracterização do complexo [ $Cu^{II}(H_2fmbme)(ClO_4)](ClO_4).0,5(CH_3CN)$ (1) .....	30
5.3. Espectroscopia no Infravermelho .....	31
5.4. Difractometria de Raios X .....	32
5.5. Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica EPR.....	35
5.6. Espectroscopia eletrônica .....	36
5.7. Eletroquímica .....	38
6. Considerações Finais .....	40
7. Referências Bibliográficas .....	41

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho esquemático do sítio ativo da GAO caracterizado cristalograficamente <sup>14</sup> (X = H <sub>2</sub> O ou Acetato). .....	13
Figura 2. Estrutura na forma <i>met</i> da Catecol Oxidase extraída da batata doce. <sup>16</sup> .....	14
Figura 3. Esfera de coordenação do centro binuclear de cobre na forma <i>met</i> da ibCO. 14	
Figura 4. Estrutura de um complexo de Cu(II) derivado do TACN (esquerda), e de um complexo de Cu(II) com um ligante derivado do Salen. <sup>20</sup> .....	16
Figura 5. Espectro no IV do Hmb em pastilha de KBr .....	23
Figura 6. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do Hmb em CDCl <sub>3</sub> . .....	23
Figura 7. Espectro no IV do cmff em pastilha de KBr. ....	24
Figura 8. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do cmff em CDCl <sub>3</sub> . ....	25
Figura 9. Espectro no IV do H <sub>2</sub> fmbme em pastilha de KBr. ....	27
Figura 10. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do H <sub>2</sub> fmbme em CDCl <sub>3</sub> . ....	27
Figura 11. Espectro no IV de <b>1</b> em pastilha de KBr. ....	29
Figura 12. Sobreposição dos espectros no IV do ligante H <sub>2</sub> fmbme e do complexo <b>1</b> em pastilha de KBr. ....	31
Figura 13. ORTEP <sup>25</sup> do Ligante H <sub>2</sub> fmbme. ....	33
Figura 14. Esquema da sela unitária do complexo <b>1</b> , editado no programa Mercury®. 34	
Figura 15. Diagrama de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d em diferentes configurações. ....	37
Figura 16. Espectro eletrônico de <b>1</b> , em acetonitrila ( [CuL] <sup>+</sup> = 7,5.10 <sup>-5</sup> mol.L <sup>-1</sup> ) .....	37
Figura 17. Voltamograma cíclico de <b>1</b> , em velocidades de 100, 200, 300, 500 mV.s <sup>-1</sup> em acetonitrila, TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol.L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de trabalho – Platina; Eletrodo referência – Ag/Ag <sup>+</sup> ; Eletrodo auxiliar – Fio de Platina, usando o par Fc <sup>+</sup> /Fc como padrão interno. ....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais dados cristalográficos para o ligante H <sub>2</sub> fmbme. ....	32
Tabela 2. Dados dos potenciais de redução Cu <sup>II</sup> /Cu <sup>I</sup> obtidos em diferentes velocidades de varredura. ....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>H<sub>2</sub>fmbme</b>	<i>N-N'</i> -[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)(dimetil)]-etilenodiamina
<b>uma</b>	Unidade de massa atômica
<b>IUBMB</b>	União internacional de bioquímica e biologia molecular
<b>ATP</b>	Adenosina Tri-fosfato
<b><math>\lambda_{\text{máx}}</math></b>	Comprimento de onda no máximo de absorção
<b><math>\epsilon</math></b>	Coeficiente de absorvidade molar
<b>Tyr</b>	Tirosina
<b>His</b>	Histidina
<b>Cis</b>	Cisteína
<b>GAO</b>	Galactose Oxidase
<b>CO</b>	Catecol Oxidase
<b>TACN</b>	1,4,7-triazaciclonoano
<b>TCLM</b>	Transferência de carga Ligante→Metal
<b>Hmb</b>	2-hidróxi-5-metilbenzaldeído
<b>cmff</b>	2-clorometil-4-metil-6-formilfenol
<b>Fc<sup>+</sup>/Fc</b>	Par redox, ferrocínio/ferroceno
<b>TBAPF<sub>6</sub></b>	Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<b>EPR</b>	Ressonância Paramagnética Eletrônica
<b>IV</b>	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho
<b>Uv-vis</b>	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível
<b><math>\nu</math></b>	Estiramento de ligação (IV)
<b><math>\delta</math></b>	Deformação angular (IV)
<b><math>\delta_{\text{H}}</math></b>	Deslocamento químico do hidrogênio (RMN <sup>1</sup> H)



## RESUMO

Metais de transição fazem parte do sítio ativo de diversas metaloenzimas que desempenham papéis fundamentais em sistemas vivos. Estes metais coordenam-se às proteínas formando complexos mononucleares, dinucleares, trinucleares e ainda heteronucleares.

Existem diversas metaloenzimas que possuem o íon cobre em seu sítio ativo. Como exemplos podem ser citadas a galactose oxidase, que catalisa a reação de oxidação de álcoois primários a aldeídos e a catecol oxidase, que catalisa a reação de catecóis a quinonas.

Muito do que hoje se conhece sobre metaloenzimas, deve-se à caracterização e estudos de reatividade de complexos modelos. A escolha de ligantes que possuam espécies coordenantes semelhantes aos resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da enzima é essencial para a reprodução no modelo sintético das propriedades físico-químicas, espectroscópicas e de reatividade da enzima alvo.

O novo complexo de cobre(II) com o ligante {N-N'-[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)(dimetil)]-etilenodiamina} apresentou interessantes propriedades estruturais. Mesmo o ligante sendo do tipo  $N_2O_4$ -doador, inspirado no Salen, apenas átomos de oxigênio se coordenaram ao íon cobre(II), com uma estrutura até então não descrita na literatura. O complexo possui uma estrutura dímica com geometria piramidal quadrada, com distâncias  $Cu-O_{\text{fenol}}$  e  $Cu-O_{\text{formil}}$  da ordem de 1,89 e 1,96 Å, e ainda 3,437 Å de distância entre os centros de cobre. O complexo demonstra ser um promissor modelo estrutural para o sítio ativo de oxidases de cobre(II).

## 1. INTRODUÇÃO

Na indústria química moderna metais de transição possuem diversos usos e aplicações. É difícil entender que metais como o ferro, que é usado em ligas metálicas para a confecção de tubulações e peças; possa existir em sistemas biológicos, desempenhando papéis fundamentais para os seres vivos. Como exemplo, pode-se citar a hemoglobina, onde o responsável pelo transporte de oxigênio em todo organismo é o íon ferro.<sup>1</sup> Existe ainda uma série de metais que possuem aplicações industriais e que também são encontrados em metaloenzimas nos mais diversificados sistemas biológicos.<sup>2</sup>

Com a descoberta de biosistemas que possuem íons metálicos em sua estrutura, o número de publicações científicas com ênfase em química bioinorgânica vem crescendo. Assim, metais não essenciais\*, hoje vêm sendo introduzidos na biologia humana, tanto no diagnóstico de doenças quanto no tratamento das mesmas sob a forma de fármacos.<sup>1,2</sup>

O nome cobre é derivado do latim *Aes cyprium* (e depois *Cuprum*), pois foi obtido pela primeira vez pelo Romano Cyprus. Na indústria, o cobre é utilizado em diversos processos e no fabrico de ligas metálicas; já em sistemas biológicos desempenha várias funções distintas como, por exemplo, sendo um agente de transporte de oxigênio em invertebrados, na fotossíntese e como centro ativo de algumas enzimas.<sup>3</sup>

O cobre é um dos metais de transição mais abundantes no organismo de seres humanos (cerca de 100 mg para uma pessoa adulta), porém uma alta concentração de cobre no organismo pode originar cirrose, destruição de hemácias, danos ao cérebro etc. Em alguns casos a contaminação pelo cobre pode levar ao coma, colapso vascular e até à morte.<sup>4</sup> No entanto, a falta de cobre gera a chamada *hipocupremia*, que resulta na incapacidade de aproveitar o ferro armazenado no fígado, gerando um estado anêmico.<sup>5</sup> Ele pertence à primeira série de transição, tem número atômico 29 e massa atômica 63,55 uma. Ocorre em três estados de oxidação, 1+, 2+, 3+, sendo o 2+ sua forma mais estável e importante.<sup>6</sup> Neste estado ele possui uma configuração  $[Ar]3d^9$

---

\* São ditos essenciais quando a sua falta no organismo vai causar algum tipo de disfunção, ou vai debilitar seriamente alguma função orgânica, e a adição desse elemento vai restaurar a funcionamento daquele organismo.<sup>2</sup>

tendo os orbitais  $t_{2g}$  completos e os orbitais  $e_g$  semipreenchidos, o que lhe confere a formação de compostos coloridos e paramagnéticos. É muito comum complexos de cobre(II) apresentarem distorções em sua geometria devido ao efeito Jahn-Teller.<sup>7</sup> Este efeito é geralmente associado às características estruturais apresentadas pelos compostos de cobre.

Como já mencionado anteriormente, o íon cobre ocorre em vários sistemas biológicos, dentre eles podem-se citar as metaloenzimas. Estas podem ser definidas como biopolímeros constituídos de aminoácidos, unidos por ligações peptídicas, organizados de maneira a formarem um envoltório protéico (sítio ativo) que aloja o íon metálico. Portanto, o sítio ativo de uma metaloenzima consiste de uma cadeia lateral da proteína, pontes exógenas e ligantes terminais que compõem a primeira esfera de coordenação de cada íon metálico. Esta composição faz com que as metaloenzimas sejam consideradas como complexos metálicos altamente elaborados.<sup>8,9</sup>

Segundo a União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB) as enzimas são classificadas em seis grandes grupos, de acordo com o tipo de reação que estão envolvidas: oxidoreduases (que catalisam reações de oxi-redução), transferases (transferências de grupos como, metil e amino), hidrolases (clivagem hidrolítica de ligações como C-O, C-N, C-C, e P-O), liases (catalisam clivagem de ligações C-O, C-N, C-C e outras ligações por eliminação, clivagem de duplas ligações ou anéis, e adição de grupos a duplas ligações), isomerases (catalisam a transferência de grupos dentro de uma molécula produzindo formas isoméricas) e ligases (catalisam a formação de ligações C-C, C-S, C-O e C-N por reações de condensação acopladas à clivagem de ATP).<sup>12</sup>

As metaloenzimas de cobre são classificadas de acordo com suas propriedades estruturais e espectroscópicas em três tipos: tipo I (ou Azul), do tipo II (não azul), e do tipo III.<sup>1,13</sup>

Os centros de cobre do tipo I são encontrados em proteínas responsáveis pela transferência reversível de elétrons. A intensa cor azul presente nestas enzimas deve-se a uma transferência de carga do tipo ligante-metal de ligantes tiolato (cisteína) para o centro de cobre(II) (com  $\lambda_{\text{máx}}$  em 600 nm e  $\epsilon > 2000 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ). Apresentam geralmente centros mononucleares de cobre(II) com geometria tetraédrica distorcida.

As enzimas do tipo I possuem baixa massa molar e são também divididas em sub-grupos, como azurinas, pseudo-azurinas, e plastocianinas, entre outros.

Enzimas do tipo II são encontradas em oxidases, como a galactose oxidase, e em oxigenases, como a dopamina- $\beta$ -monooxigenase. Os centros de cobre nas proteínas do tipo II são espectroscopicamente consistentes com a geometria quadrado planar ou piramidal, não possuindo transições específicas para enzimas deste grupo.<sup>13</sup>

Diferente desses dois tipos, o tipo III contém dois átomos de cobre. Enzimas com centros de cobre do tipo III atuam como enzimas oxigenase/oxidase ou como proteínas de transporte de oxigênio molecular. Além destes três tipos, ainda existem as multi-cobre oxidases com outras estequiometrias de centros metálicos.<sup>2</sup>

A galactose oxidase (GAO), que é uma metaloenzima de cobre, do tipo II, catalisa a reação de oxidação de vários álcoois primários a seus respectivos aldeídos, com redução de oxigênio molecular a peróxido de hidrogênio (eq. 01). Sua função fisiológica não foi totalmente descrita, e acredita-se que o peróxido de hidrogênio é usado na degradação de lignina.<sup>9</sup>



A estrutura da GAO foi determinada via difratometria de raios X, a partir da enzima nativa, em três formas distintas, com acetato, água e a forma apo (sem o centro metálico). A enzima possui um sítio mononuclear de cobre(II) em um ambiente de coordenação piramidal quadrado, com dois átomos de nitrogênio histidínicos (equatoriais), dois oxigênios tirosinatos (um equatorial e outro axial) e um ânion acetato (ou aquo) exógeno (equatorial), conforme esquema apresentado na Figura 1

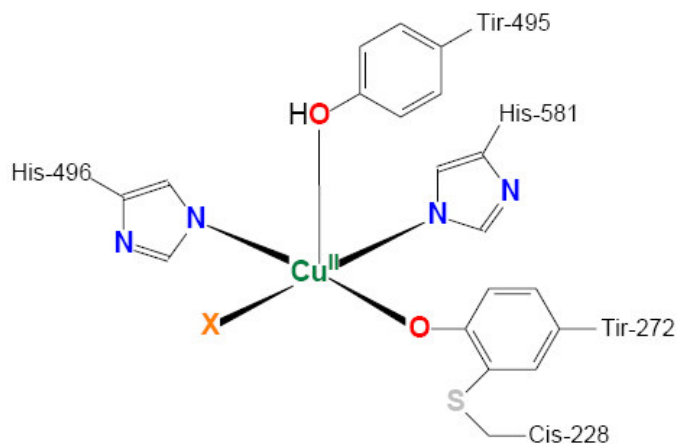
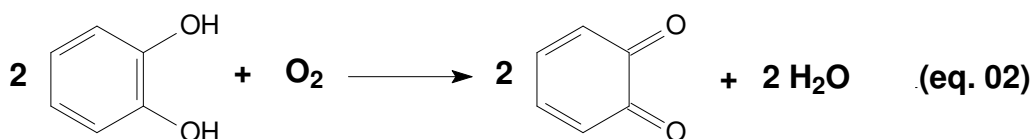


Figura 1. Desenho esquemático do sítio ativo da GAO caracterizado cristalograficamente <sup>14</sup> (X = H<sub>2</sub>O ou Acetato).

A Catecol Oxidase (CO), enzima do tipo III, é encontrada em plantas, insetos e crustáceos e possui massa molar na ordem de 40 a 60 kDa. A CO atua em processos biológicos, como na fotossíntese, coloração de flores, entre outros. Como função específica, catalisa reação de oxidação de catecóis (*o*-difênóis) às suas respectivas *o*-quinonas com redução acoplada de oxigênio à água (eq. 02).<sup>2,15</sup>



A estrutura da CO extraída da batata doce *Ipomoea batatas* (ibCO) foi resolvida na forma *met* (Cu<sup>II</sup>-Cu<sup>II</sup>) com resolução de 2,5 Å. A enzima é monomérica e possui uma forma elipsoidal com eixos de 55, 45 e 45 Å. A estrutura secundária é dominada por regiões de  $\alpha$ -hélices, conforme mostra a Figura 2. O centro catalítico binuclear de cobre encontra-se alojado na região predominada por  $\alpha$ -hélices e circundado também por folhas  $\beta$  curtas.<sup>16</sup>



Figura 2. Estrutura na forma *met* da Catecol Oxidase extraída da batata doce.<sup>16</sup>

Na forma *met*, cada átomo de cobre está coordenado por três nitrogênios histidínicos e por uma ponte  $\mu$ -hidróxido deixando a distância entre os átomos de cobre na ordem de 2,9 Å. A esfera de coordenação de cada átomo de cobre está aproximadamente em uma forma de pirâmide trigonal conforme mostrado na Figura 3.

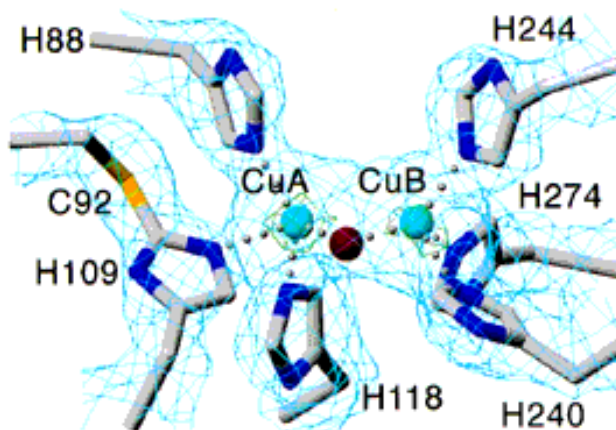


Figura 3. Esfera de coordenação do centro binuclear de cobre na forma *met* da ibCO.

Na forma reduzida, ou *deoxy*, ambos os átomos de cobre estão no estado de oxidação +1 e a distância entre eles passa a ser 4,4 Å. O CuA passa a estar coordenado pelos três resíduos de histidina e uma molécula de água, com uma esfera de coordenação de pirâmide trigonal distorcida, e o CuB somente pelas três histidinas em um ambiente de coordenação quadrado planar.<sup>17</sup>

Um aspecto interessante do centro binuclear da catecol oxidase é a ligação covalente formada entre o átomo Cε da histidina His109 e o átomo de enxofre da cisteína Cys92. A estrutura cristalina da catecol oxidase revela que esta ligação promove um impedimento na esfera de coordenação do centro de cobre CuA.

O espectro eletrônico da forma oxidada da catecol oxidase apresenta máximos na faixa de 700-800 nm, atribuídos a transições d-d, e uma transição na faixa de 310 e 330 nm, atribuída a uma transição por transferência de carga do tipo ligante→metal, provavelmente da ponte μ-hidróxido para Cu(II). Quando uma molécula de água ou um íon peróxido se coordenam a um dos átomos de cobre, surgem máximos atribuídos a transições de transferência de carga do íon peróxido para Cu(II) em 343nm ( $\epsilon \approx 6500 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) e 580nm ( $\epsilon \approx 450 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).<sup>19</sup>

Assim, o projeto de ligantes que contenham grupos N,O-doadores que sejam capazes de mimetizar os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da enzima é de importância fundamental. Alguns destes ligantes são constituídos por unidades como 1,4,7-triazaciclononano (TACN)<sup>10,11</sup>, *N,N'*-alquil-bis(salicilimina) (Salen)<sup>18,20</sup> que são bem conhecidos na química de coordenação e particularmente úteis na formação de complexos mononucleares de cobre e demais metais de transição.<sup>9,20</sup>

Vários complexos de cobre(II), com ligantes acima citados, têm sido sintetizados visando mimetizar o sítio ativo de metaloenzimas de cobre. Complexos Cu(II)-fenolato baseados no TACN foram caracterizados por difratometria de raios X, EPR e UV-VIS.<sup>10,11</sup> Os espectros de EPR geralmente contêm sinais axiais consistentes com um íon Cu(II),  $d^9$ , em uma geometria piramidal quadrada (estado fundamental  $d_{x^2-y^2}$ ). Todos os complexos mono e bis-(fenolato) apresentam em seus espectros de absorção, bandas de TCLM do tipo fenolato → Cu(II) ( $\lambda_{\text{máx}} \approx 450\text{-}550 \text{ nm}$  e  $\epsilon \approx 1000\text{-}2000 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ ) e fracas bandas d-d ( $\lambda_{\text{máx}} \approx 630\text{-}750 \text{ nm}$  e  $\epsilon \approx 500 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ ).

Esses complexos são penta-coordenados, com uma geometria piramidal quadrada distorcida. Praticamente em todos os complexos, os fenolatos estão coordenados no plano equatorial com distâncias relativamente curtas. O complexo mostrado na Figura 4 (esquerda) apresenta três grupos fenólicos, sendo que um deles não está coordenado. É interessante observar na geometria deste complexo que apresenta coordenado ao íon Cu(II), nas posições equatoriais, um grupo fenólico (Cu-O<sub>fenol</sub> = 2,09 Å) e um grupo fenolato (Cu-O<sub>fenolato</sub> = 1,83 Å). Embora estas coordenações possam ser correlacionadas com as ligações fenol/fenolato encontradas na estrutura da forma inativa da GAO, a disposição dos átomos doadores (ambos equatoriais) é diferente da enzima (uma axial, outra equatorial, Figura 1).

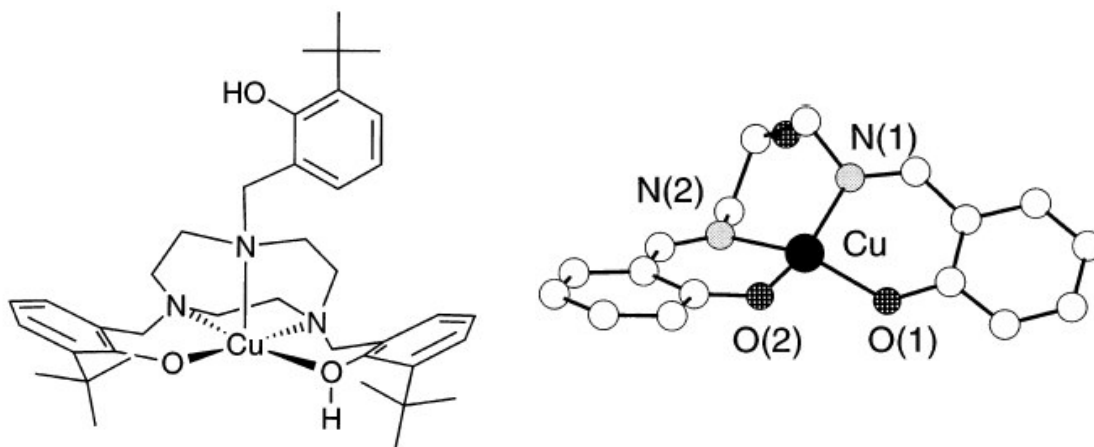


Figura 4. Estrutura de um complexo de Cu(II) derivado do TACN (esquerda), e de um complexo de Cu(II) com um ligante derivado do Salen.<sup>20</sup>

Complexos bis(fenolato)-Cu(II), foram preparados utilizando ligantes baseados nas unidades salen e salen reduzido. Muitos complexos desse tipo possuem uma distorção tetraédrica, o que é sugerido como um importante fator na estabilização das formas Cu(I) desses complexos, facilitando a ligação do substrato durante a biomimetização da catálise de oxidação de álcoois. Conforme estrutura mostrada na Figura 4, existe uma grande diferença no ângulo diedral entre os planos formados pelas ligações O(1)-Cu-N(1) e O(2)-Cu-N(2) (35,7 e 30°, respectivamente) o que mostra um desvio da planaridade. Estudos espectroscópicos na região UV-vis do revelam



transições consistentes com ligações do tipo fenolato  $\rightarrow$  Cu(II) sendo estas do tipo TC e transições d–d. O grupo bis(imina) aparentemente é o responsável pela forte distorção apresentada neste complexo. Esses complexo apresentam espectros axiais no EPR, como é comum para complexos de cobre(II) com geometria quadrado planar e piramidal quadrada.

Tendo-se em vista os resultados apresentados pelos ligantes supracitados na obtenção de complexos de cobre(II), cujas propriedades estruturais/espectroscópicas podem ser correlacionadas com metaloenzimas, apresenta-se, neste trabalho, a síntese dos precursores e do ligante polidentado, com grupos  $N_2O_4$ -doadores do tipo fenol, formil e amino, utilizado na obtenção do novo complexo de cobre(II).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos Principais

- ♦ Sintetizar e caracterizar um novo ligante polidentado com grupos N,O-doadores que mimetizem resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo das metaloenzimas de cobre(II);
- ♦ Sintetizar e caracterizar um novo complexo mononuclear de cobre(II), como modelos estrutural e/ou funcional para o sítio ativo de Oxiredutases.

### 2.2. Objetivos Específicos

- ♦ Síntese de um novo composto de coordenação mononuclear de cobre, Perclorato de  $\{N,N'[\text{bis}-(2\text{-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil})-(\text{dimetil})]\text{-etilenodiamina}\}$ -Cobre(II), e caracterização do mesmo por meio de análises elementares, espectroscópicas e estruturais.

### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1. Material e Métodos**

##### **3.1.1. Materiais**

Os reagentes *p*-cresol, paraformaldeído, etilenodiamina, trietilamina, perclorato de cobre(II) hexahidratado e os solventes utilizados nas sínteses foram adquiridos de fonte comercial, com grau de pureza compatível com a utilização, sem prévia purificação. Solventes de grau espectroscópico foram utilizados na caracterização do novo complexo.

#### **3.2. Métodos e instrumentação**

##### **3.2.1. Espectroscopia no Infravermelho**

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FTIR – 2000, Perkin Elmer, na região de 4500 a 450  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras foram preparadas pela dispersão da amostra em KBr de grau espectroscópico e prensadas (~10 toneladas), formando pastilhas com cerca de 1 cm de diâmetro e 0,5 mm de espessura. Estas pastilhas foram introduzidas diretamente no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T).

##### **3.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio RMN $^1\text{H}$**

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi obtido em um espectrofotômetro Bruker– FT-200 MHz, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de clorofórmio deuterado contendo TMS como padrão interno e acondicionadas em tubo de 5 mm.

### **3.2.3. Ressonância Paramagnética Eletrônica EPR**

Os espectros de EPR, em banda X, do complexo de cobre(II) foram obtidos a partir do sólido diretamente e de soluções congeladas do complexo em acetonitrila de grau espectroscópico, à temperatura ambiente e de nitrogênio líquido (77 K). Os dados foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker ESP 300E, no labEPR do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, pelo Prof. Dr. Antônio Sálvio Mangrich.

### **3.2.4. Espectroscopia Eletrônica**

Os espectros na região do ultravioleta, visível e infravermelho próximo foram obtidos em um espectrofotômetro Lambda 19 Perkin Elmer acoplado a um microcomputador IBM/AT-386, no laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC.

As leituras foram realizadas em solução com solvente ( $\text{CH}_3\text{CN}$  e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) de grau espectroscópico em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 cm.

### **3.2.5. Eletroquímica**

O comportamento redox do complexo foi estudado por voltametria cíclica em um potenciostato-galvanostato PAR modelo 273, no laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC. As medidas foram feitas sob atmosfera de Argônio em solução de acetonitrila. Como eletrólito suporte foi usado hexafluorofosfato de tetrabutilamônio ( $\text{TBAPF}_6$ ) ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) e uma célula eletrolítica com três eletrodos: eletrodo de trabalho – platina, eletrodo auxiliar – platina; eletrodo de referência –  $\text{Ag/Ag}^+$ . Para correção do eletrodo de referência utilizou-se o par redox ferrocínio/ferroceno como padrão interno ( $E_{1/2} = 0,4 \text{ V}$ ).<sup>21</sup>

### 3.2.6. Análise Elementar de CHN

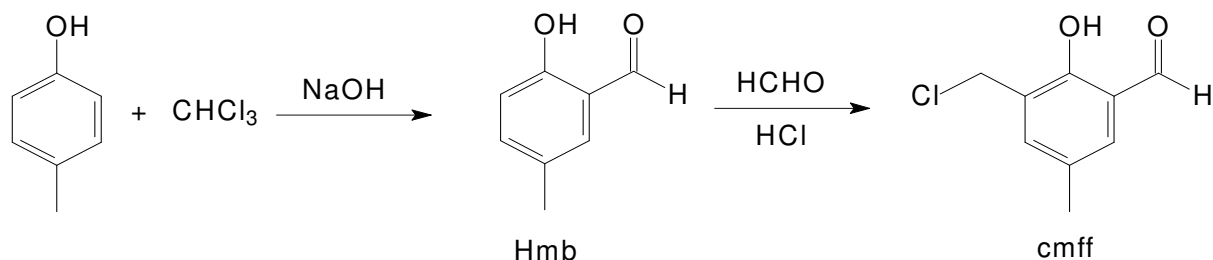
As análises de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC, em um analisador elementar de CHNS Carlo Erba CHNS-O-E1110.

### 3.2.7. Difratometria de raios X

As análises por difratometria de raios X de monocristal do ligante  $\{N,N\}$ -[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)(dimetil)]-etilenodiamina} e do complexo  $[Cu^{II}(H_2fmbme)(ClO_4)]ClO_4 \cdot 0,5CH_3CN$  foram realizadas em um difratômetro automático ENRAF-NONIUS CAD-4 na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, equipado com um tubo de molibdênio ( $MoK\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$ ) e monocromador de grafite. A estrutura cristalina do complexo foi resolvida parcialmente, portanto nenhum método para aquisição dos dados cristalográficos pôde ser utilizado. As estruturas foram resolvidas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi.

## 4. SÍNTESE DOS PRECURSORES E DO LIGANTE

### 4.1. Síntese do 2-clorometil-4-metil-6-formil-fenol (cmff)



O precursor cmff foi preparado em duas etapas. Primeiramente, preparou-se o 2-hidróxi-5-metil-benzaldeído (Hmb) através de uma reação de formilação do *p*-Cresol segundo o mecanismo descrito por Reimer-Tiemann.<sup>22</sup>

Em um balão de 5 L, equipado com condensador e sob agitação mecânica, foram adicionados 3 L de clorofórmio e 173,71 g de *p*-Cresol (1,6 mol, 108,14 g.mol<sup>-1</sup>, 1,034 g.mL<sup>-1</sup>). O balão foi colocado em um banho com temperatura controlada a cerca de 60 °C e, sob agitação, adicionaram-se 480 g de NaOH (12 mol, 40 g.mol<sup>-1</sup>) previamente dissolvidos em 300 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por mais uma hora e então resfriada a temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se cerca de 1,5 L de água destilada e o pH foi ajustado para 2 com a adição de HCl concentrado. A fase orgânica foi então separada, lavada com água destilada, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida. O material restante (um óleo escuro e viscoso) foi destilado à pressão reduzida com auxílio de uma coluna de Vigreux de 40 cm (55 – 65 °C a 0.1 mmHg). Obtiveram-se 100,0 g (0,73 mol, 136,15 g.mol<sup>-1</sup>) de 2-hidróxi-5-metil-benzaldeído (Hmb) como um sólido branco cristalino com rendimento de 46% em relação ao *p*-cresol. P.F.: 56 °C. O Hmb foi caracterizado por IV (Figura 5) e RMN <sup>1</sup>H (Figura 6).

IV (KBr), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$  (C-H<sub>Ar</sub> e C-H<sub>Alif</sub>) 3024-2864;  $\nu$  (C-H<sub>Ald</sub>) 2738;  $\nu$  (C=O) 1658;  $\nu$  (C=C) 1590-1484;  $\delta$  (O-H) 1372;  $\nu$  (C-O<sub>Fenol</sub>) 1282.

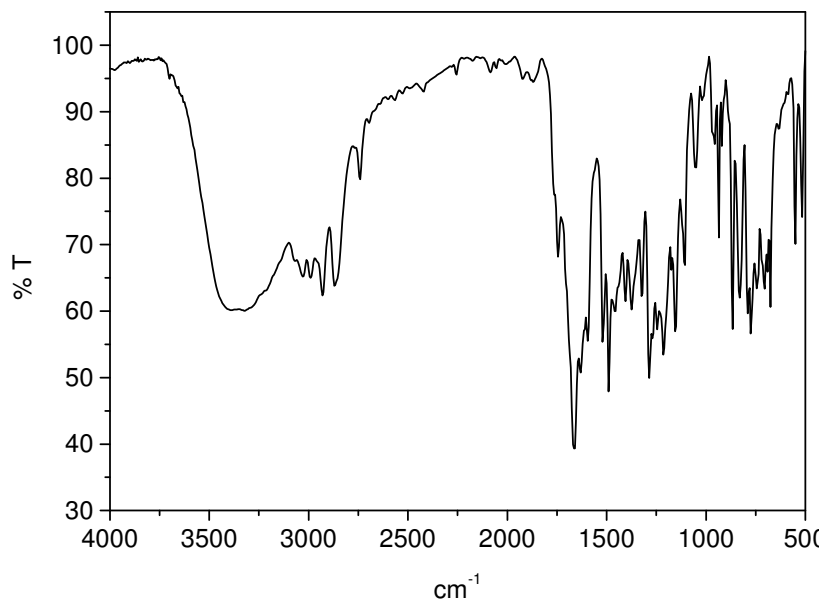


Figura 5. Espectro no IV do Hmb em pastilha de KBr

**RMN  $^1\text{H}$**  -  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ), em ppm: 2,34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 6,90 (d, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,34 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 9,85 (s, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ald}}$ ); 10,84 (s, 1 H,  $\text{OH}_{\text{fenol}}$  – troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ).

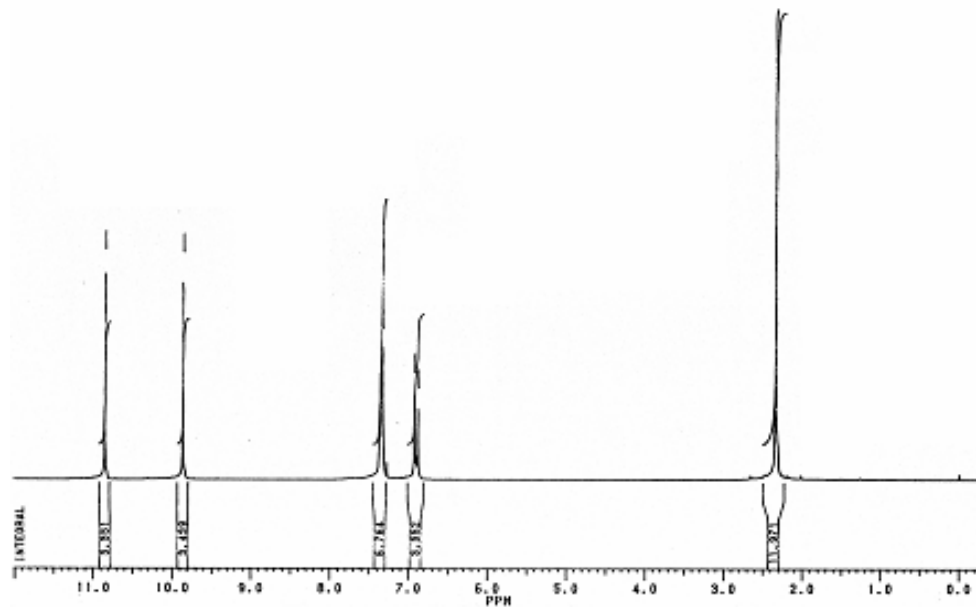


Figura 6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Hmb em  $\text{CDCl}_3$ .

Na segunda etapa, o cmff foi obtido pela reação de clorometilação do Hmb com formaldeído e HCl, conforme a descrição a seguir: Em um balão de três bocas, adicionaram-se 32,0 g de Hmb (0,235 mol, 136,15 g.mol<sup>-1</sup>), 37,5 mL de formaldeído 37% (30,03 g.mol<sup>-1</sup>; 1,04 g.cm<sup>-3</sup>) e 125 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional permaneceu sob agitação e refluxo durante 30 min e foi então resfriada, em banho de gelo, formando uma massa rígida esverdeada no fundo do balão, a qual foi triturada, filtrada sob vácuo e lavada com HCl concentrado. Nesta etapa um óleo é separado do sólido pela compactação do produto no funil. O sólido branco obtido foi solubilizado em um mínimo de diclorometano a quente e deixado sob banho de gelo a fim de cristalizá-lo. O sólido branco recristalizado foi seco em dessecador com sílica, sob vácuo, por 12 horas e estocado sob argônio a baixa temperatura. Obtiveram-se 41,2 g do sólido branco (0,223 mol, 184,62 g.mol<sup>-1</sup>), 2-clorometil-4-metil-6-formil-fenol (cmff), com rendimento de 95 % em relação ao Hmb. P.F.: 95-96 °C. O cmff foi caracterizado por IV (Figura 7) e RMN <sup>1</sup>H (Figura 8).

**IV** (KBr) em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$  (C-H<sub>alif</sub> e C-H<sub>Ar</sub>) 3048-2852;  $\nu$  (C-H<sub>Ald</sub>) 2749;  $\nu$  (C=O) 1664;  $\nu$  (C=C) 1600-1470;  $\delta$  (O-H) 1378;  $\nu$  (C-O<sub>fenol</sub>) 1257;  $\delta$  (C-H<sub>Ar</sub>) 703;  $\nu$  (C-Cl) 613.

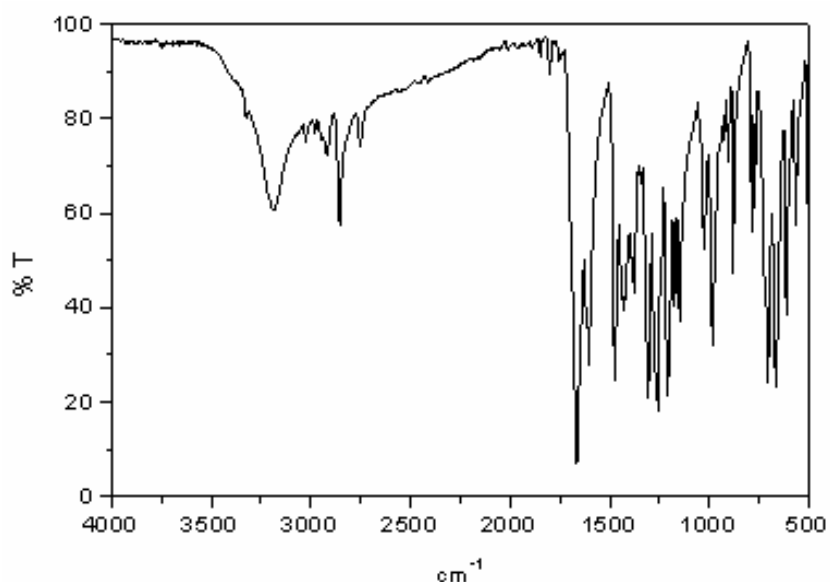


Figura 7. Espectro no IV do cmff em pastilha de KBr.



**RMN  $^1\text{H}$**  -  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ), em ppm: 2,35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 4,67 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 7,35 (s, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,46 (s, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 9,86 (s, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ald}}$ ); 11,25 (s, 1 H,  $\text{OH}_{\text{fenol}}$ ).

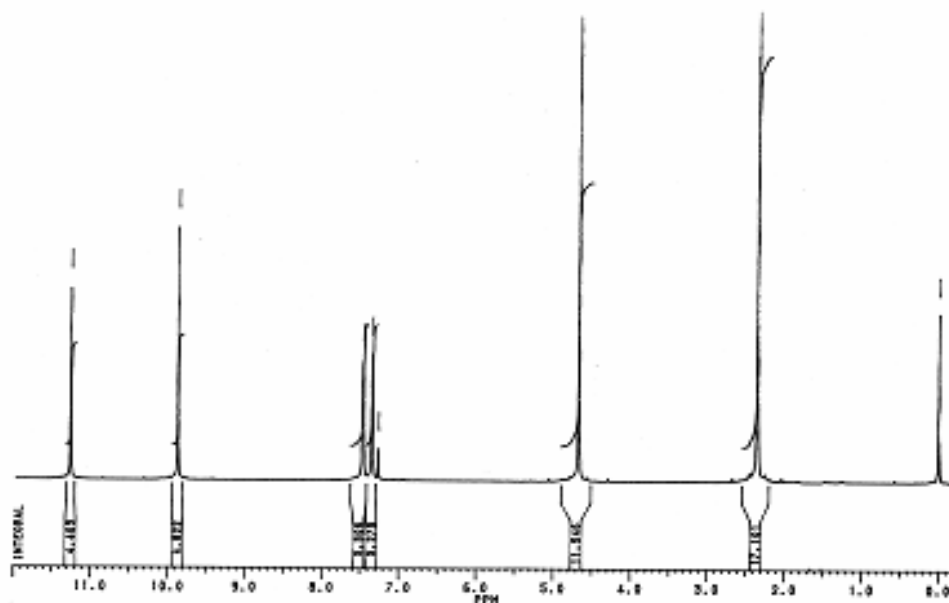
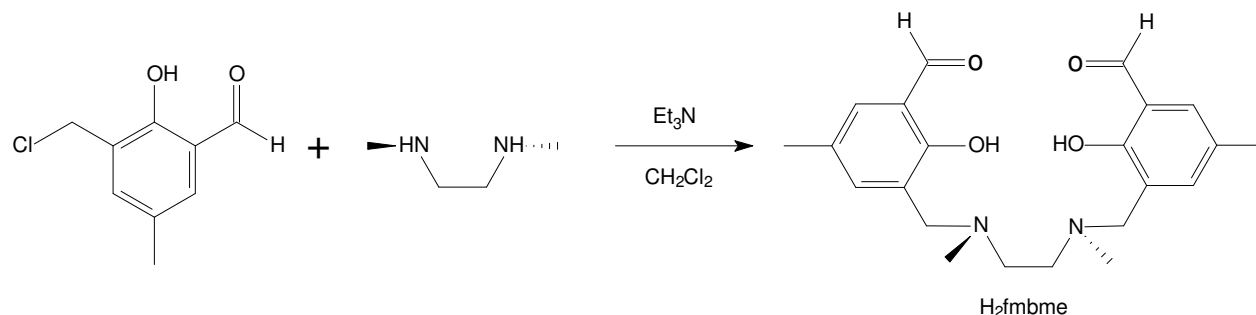


Figura 8. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do cmff em  $\text{CDCl}_3$ .

**Importante:** Durante a reação de clorometilação do Hmb, pode ocorrer a formação do bis-(clorometil)éter (bcme), um composto tóxico e potencial agente carcinogênico. Recomenda-se então que a reação seja conduzida em bancada com boa exaustão, o uso de máscara protetora, e ainda que todo material utilizado deve ser lavado com uma solução alcalina, uma vez que o bcme é hidrolisado em meio básico.

## 4.2. Síntese do {*N,N'*-[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)(dimetil)]-etilenodiamina} (H<sub>2</sub>fmbme).



Em um balão de 125 mL adicionaram-se 1,85g de cmff (10 mmol, 184,62g.mol<sup>-1</sup>) previamente dissolvidos com a adição de 20 mL de diclorometano. Uma solução contendo 0,54 mL de *N,N'*-dimetil-etilenodiamina (5 mmol, 88,15 g.mol<sup>-1</sup>, 0,819 g.mL<sup>-1</sup>), e 0,70 mL de trietilamina (5 mmol, 101,19 g.mol<sup>-1</sup>, 0,727 g.mL<sup>-1</sup>) em diclorometano, foi adicionada lentamente à solução de cmff com o auxílio de um funil de adição. A solução foi aquecida e mantida por 24 horas, com temperatura em torno de 50 °C.

A solução foi então resfriada a temperatura ambiente e transferida para um funil de separação, onde foi extraída com 10x40mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fração restante foi concentrada em rotaevaporador, obtendo-se um sólido castanho. Este sólido então foi recristalizado em uma mistura de diclorometano/isopropanol (1:1) a quente resultando num pó amarelo claro cristalino, com um rendimento de 1,44 g (75%) em relação ao cmff. A análise elementar de CHN calculada para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> foi de: C 68,73 %; H 7,34 %; N 7,29 %. Encontrada: C 68,17 %; H 8,34 %; N 7,26 %. P.F.: 131-132 °C. O H<sub>2</sub>fmbme foi caracterizado por IV (Figura 9), e RMN <sup>1</sup>H (Figura 10).

**IV (KBr) em cm<sup>-1</sup>:** (cm<sup>-1</sup>); ν (C-H<sub>Ald</sub>) 2860; ν (C=O<sub>Ald</sub>) 1682; ν (C=C<sub>Ar</sub>) 1475.

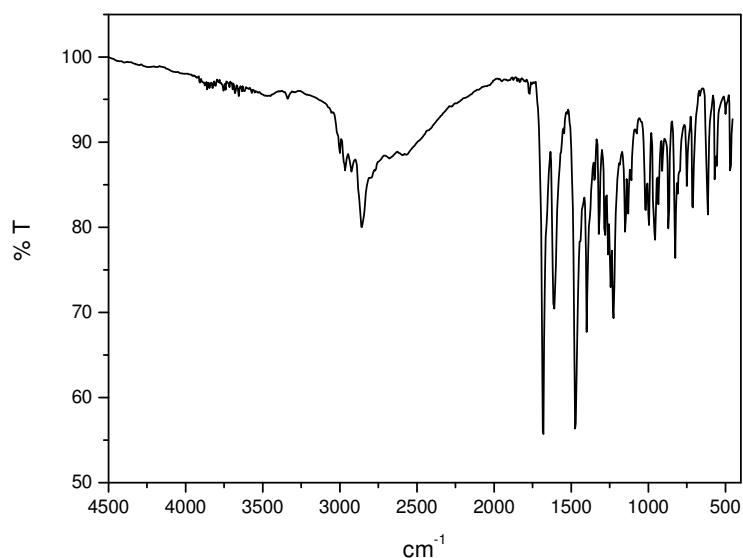


Figura 9. Espectro no IV do H<sub>2</sub>fmbme em pastilha de KBr.

**RMN <sup>1</sup>H** -  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>), em ppm: 2,26 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>); 2,29 (s, 4H, CH<sub>3</sub>); 2,69 (s, 6H, CH<sub>2</sub> Amin.); 3,68 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,22 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,26 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,38 (s, 2H, OH<sub>fenol</sub>); 10,18 (s, 2H, CH<sub>Ald</sub>).

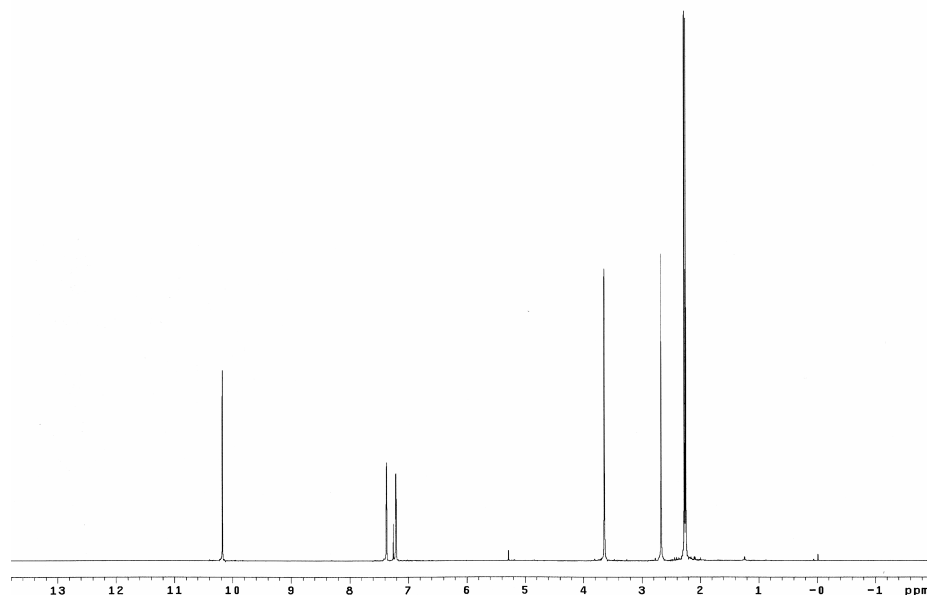
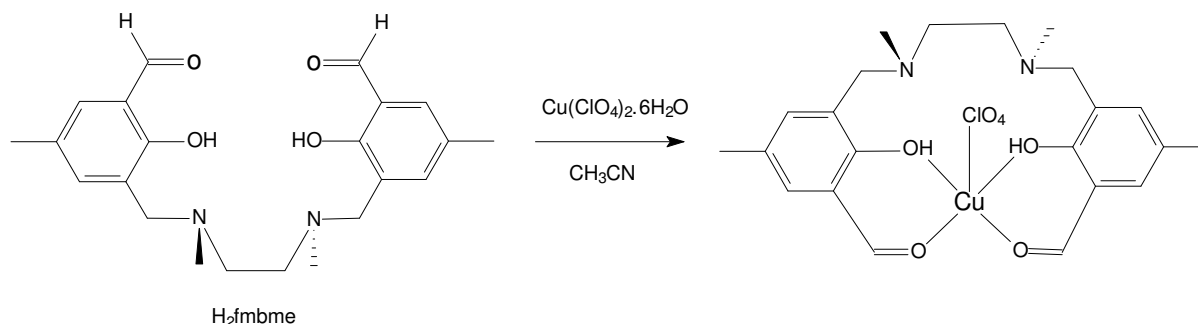


Figura 10. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do H<sub>2</sub>fmbme em CDCl<sub>3</sub>.

**4.3. Síntese do Perclorato de {*N,N'*-[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)-(dimetil)]-etilenodiamina}-Cobre(II) [Cu<sup>II</sup>(H<sub>2</sub>fmbme)(ClO<sub>4</sub>)](ClO<sub>4</sub>).0,5(CH<sub>3</sub>CN) (1).**



A uma solução em acetonitrila contendo 0,192 g do ligante H<sub>2</sub>fmbme (0,5 mmol, 384,24 g.mol<sup>-1</sup>) foi adicionada, lentamente, uma solução em acetonitrila contendo 0,187 g de perclorato de cobre(II) hexahidratado (0,5 mmol, 370,53 g.mol<sup>-1</sup>) sob agitação e leve aquecimento. A solução verde formada foi mantida sob agitação por cerca de 15 minutos. A solução foi deixada em repouso para que o solvente evaporasse lentamente, resultando em um sólido verde. O complexo foi então recristalizado numa solução de acetonitrila – isopropanol (75/25% v/v), obtendo-se então cristais com um rendimento de 0,178 g (53%) em relação ao ligante H<sub>2</sub>fmbme. O [Cu<sup>II</sup>(H<sub>2</sub>fmbme)(ClO<sub>4</sub>)](ClO<sub>4</sub>).0,5(CH<sub>3</sub>CN) foi caracterizado por IV (Figura 11).

**IV (KBr) em cm<sup>-1</sup>:** (cm<sup>-1</sup>); ν (O-H) 3435; ν (C-H<sub>Ar</sub>) 3135; ν (C-H<sub>Ald</sub>) 2925; ν (C=O<sub>Ald</sub>) 1600; ν (C=C<sub>Ar</sub>) 1545; ν (Cl-O) 1100; δ (C-H<sub>Ar</sub>) 625.

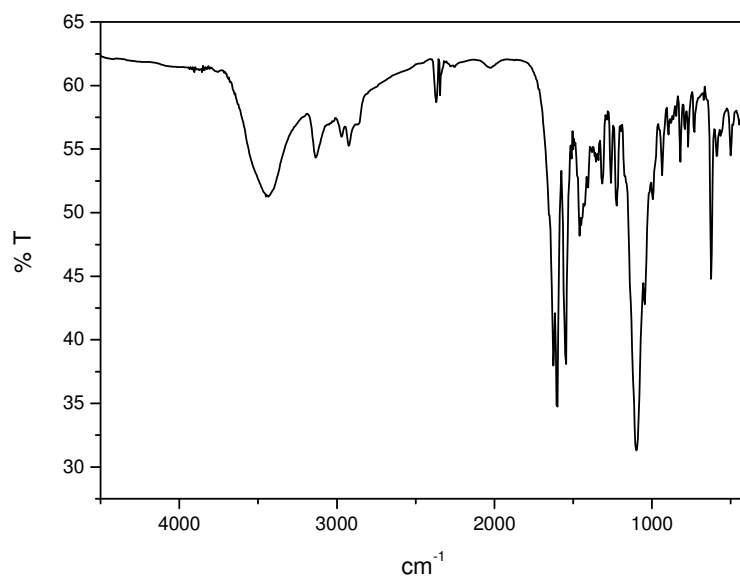


Figura 11. Espectro no IV de **1** em pastilha de KBr.

**Importante:** Embora nenhum problema tenha ocorrido, sais de perclorato são potencialmente explosivos e devem ser manuseados com cuidado.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Síntese e caracterização dos precursores e do ligante

Todos os precursores Hmb, cmff e o ligante {*N-N'*-[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)-(dimetil)]-etilenodiamina} (**H<sub>2</sub>fmbme**) foram sintetizados com bons rendimentos e grau de pureza adequados, conforme descrito na parte experimental. Suas caracterizações foram efetuadas por espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

Os espectros no infravermelho dos produtos Hmb e cmff (Figura 5 e Figura 7), apresentam bandas referentes ao estiramento dos grupos carbonila (1682 cm<sup>-1</sup>) e estiramento dos grupos –OH fenólicos (3230 cm<sup>-1</sup>). Os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos mesmos fornecem os deslocamentos e o cálculo do número de <sup>1</sup>H, indicando a formação dos produtos desejados, com grau de pureza adequado à síntese do ligante.

O espectro no infravermelho do ligante final H<sub>2</sub>fmbme, (Figura 9) mostra bandas referentes aos estiramentos do grupo carbonila semelhante aos seus precursores (1682 cm<sup>-1</sup>), e ainda bandas relativas ao estiramento de anéis aromáticos (1545 cm<sup>-1</sup>), o que indica a formação do produto. Através do espectro de RMN <sup>1</sup>H do ligante foi obtido a proporção do número de <sup>1</sup>H, indicando a formação do ligante final, com grau de pureza adequado à síntese do complexo. A estrutura do ligante foi resolvida via difratometria de raios X, demonstrando a formação do ligante e concordando com os dados de infravermelho de RMN <sup>1</sup>H

### 5.2. Síntese e caracterização do complexo [Cu<sup>II</sup>(H<sub>2</sub>fmbme)(ClO<sub>4</sub>)](ClO<sub>4</sub>).0,5(CH<sub>3</sub>CN) (1)

O complexo **1** foi preparado pela adição de Cu<sup>II</sup>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O à uma solução, em acetonitrila do ligante H<sub>2</sub>fmbme, formando-se uma solução de coloração verde intensa imediatamente. O complexo foi caracterizado por infravermelho, UV-Vis, eletroquímica, e teve ainda sua estrutura parcial resolvida por difratometria de raios X.

### 5.3. Espectroscopia no Infravermelho

O espectro no infravermelho obtido para **1** foi apresentado na Figura 12, apresentando basicamente as mesmas bandas exibidas pelo ligante. Na região próxima a  $1100\text{ cm}^{-1}$ , aparece uma banda intensa referente ao estiramento das ligações Cl-O do contra-íon  $\text{ClO}_4^-$ . A presença dos íons perclorato indica, pelo balanço de cargas, que os fenóis estejam protonados, concordando então com os dados obtidos com a resolução da estrutura cristalina. Além disto, a banda de estiramento do grupo carbonila está um pouco deslocada ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ) provavelmente por estar ligada ao íon cobre(II).

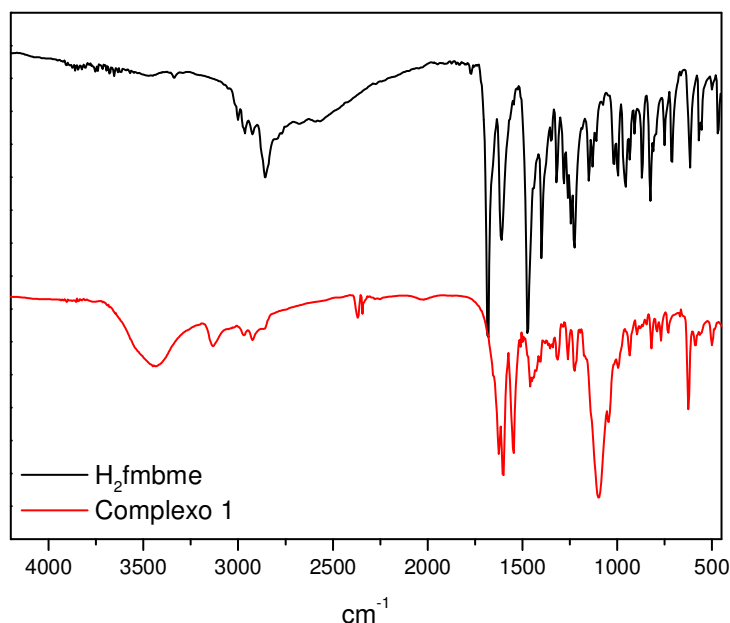


Figura 12. Sobreposição dos espectros no IV do ligante  $\text{H}_2\text{fmbme}$  e do complexo **1** em pastilha de KBr.

## 5.4. Difractometria de Raios X

A estrutura cristalina (Figura 13) do ligante H<sub>2</sub>fmbme foi obtida a partir de monocristais amarelos pertencentes ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial C2/c. Na cela unitária estão presentes quatro moléculas do ligante. A molécula apresenta uma ligação de hidrogênio entre o oxigênio dos fenóis e os nitrogênios presentes na etilenodiamina (O(10)-H(10)...N(1)) com uma distância O(10)-H(10) de 0,90 Å e a distância N(1)...H(10) na ordem de 1,81 Å. A tabela com os principais dados cristalográficos do ligante está apresentada a seguir:

Tabela 1. Principais dados cristalográficos para o ligante H<sub>2</sub>fmbme.

Fórmula Empírica	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Massa molar (g.mol <sup>-1</sup> )	384,24
Parâmetros de Cella Unitária	a = 17,104(2) Å
	b = 9,5830(1) Å
	c = 13,472(2) Å
Volume (Å <sup>3</sup> )	2035,6(5)
Z, Densidade Calculada (g.cm <sup>-3</sup> )	4, 1,254
Dimensões do Cristal (mm <sup>3</sup> )	0,50 x 0,33 x 0,16
Reflexões coletadas / únicas	2546 / 2440
R <sub>interno</sub>	0,0162
Método de refinamento	Mínimos quadrados / Matriz completa em F <sup>2</sup>
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,046
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0492, wR2 = 0,1325
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0952, wR2 = 0,1540



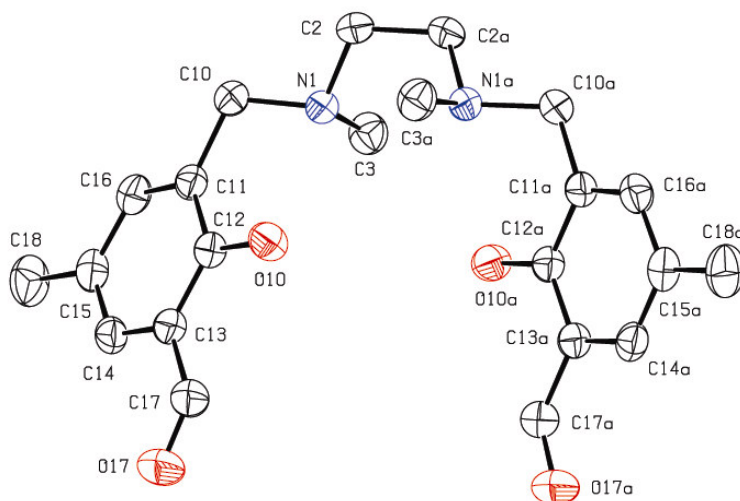


Figura 13. ORTEP <sup>25</sup> do Ligante H<sub>2</sub>fmbme.

Apenas a estrutura parcial do complexo foi obtida, uma vez que o cristal difratou o feixe de raios X com baixa intensidade. As medidas foram feitas através de um monocristal verde pertencente ao sistema cristalino monoclinico e ao grupo espacial P21/c.

A estrutura apresenta um centro de Cu<sup>II</sup> pentacoordenado em uma geometria de pirâmide de base quadrada. Na posição apical, encontra-se um íon perclorato, enquanto que as posições equatoriais são ocupadas por dois átomos de oxigênio fenólicos e, *trans* a eles, dois átomos de oxigênio das carbonilas.

Na cela unitária existem quatro íons perclorato para duas moléculas do complexo, indicando que os grupos fenólicos estão protonados, e ainda existe uma molécula de acetonitrila, como solvente de cristalização. As distâncias Cu-O nas posições equatoriais da esfera de coordenação estão entre 1,89 e 1,96 Å e Cu-O<sub>Perclorato</sub> na posição apical está na ordem de 2,52 Å. Os ângulos O-Cu-O estão todos entre 176,3 e 177,9° demonstrando uma baixa distorção em sua geometria ( $\tau = 0,01$ ) <sup>27</sup>. Os centros de cobre estão a uma distância de 3,437 Å, distância essa semelhante a distâncias entre dois centros metálicos em um complexo binuclear. A parte assimétrica da cela contém duas moléculas do complexo, (Figura 14). Elas diferem basicamente pela

posição do perclorato coordenado e a conformação do esqueleto etilenodiamina do ligante.

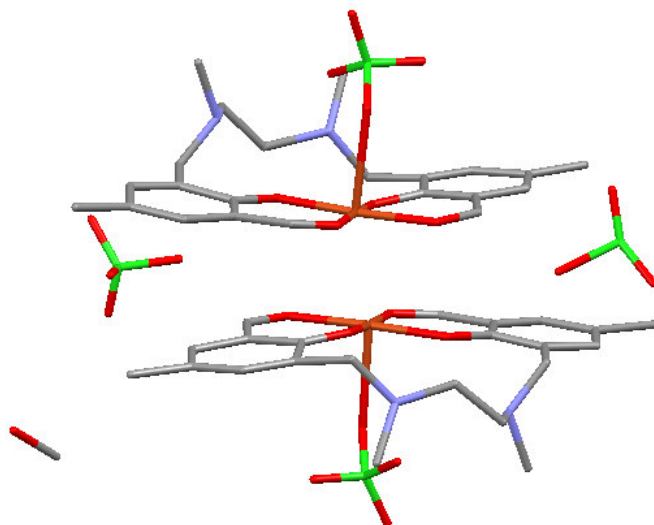


Figura 14. Representação da cela unitária do complexo **1**, editado no programa Mercury®.

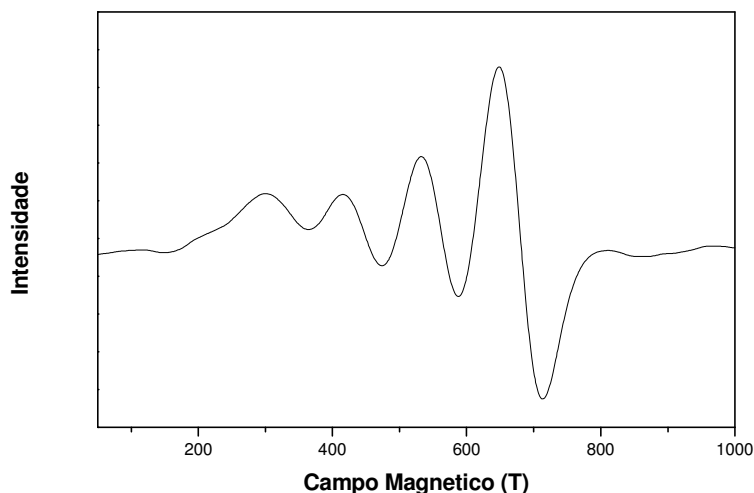
A estrutura encontrada para o complexo **1**, difere consideravelmente de complexos semelhantes encontrados na literatura. *Meunier* e colaboradores <sup>28</sup>, reportaram complexos mononucleares de cobre(II) derivados do Salen reduzido. Estes possuem geralmente geometrias do tipo quadrado planar distorcidas, onde os grupos amino ligados ao centro metálico são os responsáveis pela distorção da estrutura. Nestes complexos as ligações Cu-O estão na ordem de 1,89 Å e ligações Cu-N na ordem de 1,93 Å. Os ângulos O-Cu-O e O-Cu-N estão na ordem de 90 e 170° respectivamente. Esta distorção da estrutura presente nestes compostos é importante na biomimetização de catálise de oxidação de álcoois.

*Kraemer* e colaboradores <sup>29</sup> publicaram trabalhos com complexos de cobre(II) e vanádio(IV)-oxo, com ligantes baseados no Salen. Esses ligantes assim como o H<sub>2</sub>fmbme possuem grupos substituintes e coordenantes nos anéis aromáticos dos fenóis. Porém nestes complexos a geometria predominante foi do tipo quadrado planar

pouco distorcida (desvio de 0,1 Å) com grupos  $\text{N}_2\text{O}_2$ -doadores nas posições equatoriais e apresentam uma molécula de DMSO fracamente ligada ao centro de cobre(II) na posição apical. Uma diferença estrutural que distingue estes ligantes é o uso do grupo o-(fenileno)diamina como espaçador entre os dois fenóis. Isto delimita a flexibilidade da molécula praticamente impondo a geometria quadrado planar ao complexo uma vez que os grupos substituintes (O-doadores) nos fenóis não se ligaram ao centro metálico.

Deste modo o complexo **1** mostra-se como primeiro exemplo de complexo de cobre(II) com ligantes baseados na estrutura Salen com apenas grupos O-doadores ligados ao centro metálicos.

## 5.5. Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica EPR



O espectro de EPR do complexo **1** em solução  $\text{CH}_3\text{CN}$  a temperatura ambiente mostrou-se axial com valores de  $g_{\parallel} = 2,141$ ,  $g_{\perp} = 2,064$  e  $A_{\parallel} = 118$  G. Estes parâmetros mostram que  $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2$ , com um alto valor de largura de linha ( $A_{\parallel}$ ) indicando geometrias mais próximas a geometria de pirâmide de base quadrada. Há a ocorrência de um sinal em  $g = 4,501$  atribuído a uma interação entre os centros de  $\text{Cu(II)}$ , o que

concorda com a estrutura de raios X devido a pequena distância entre os centros metálicos no complexo **1** (3,437 Å).

## 5.6. Espectroscopia eletrônica

O íon cobre(II) livre, tendo uma configuração  $d^9$ , possui nove elétrons distribuídos em cinco orbitais d degenerados. Quando submetido à influência de um campo ligante, estes orbitais sofrem um desdobramento em diferentes níveis de energia (Figura 15), o que possibilita a ocorrência de transições eletrônicas do tipo d-d. A energia de desdobramento desses orbitais é fortemente influenciada pela natureza dos ligantes (série espectroquímica) e pela geometria de coordenação do centro metálico.<sup>24</sup>

Complexos de cobre(II) em ambiente octaédrico normalmente apresentam estereoquímicas altamente distorcidas sendo a mais comum a elongação tetragonal ao longo do eixo z.<sup>7</sup> Nestes casos, os espectros eletrônicos podem apresentar até três transições, as quais muitas vezes aparecem encobertas em uma única transição alargada na região de 600-700 nm.<sup>23</sup> Complexos de cobre(II) pentacoordenados normalmente dividem-se em duas categorias de geometria: piramidal de base quadrada e bipirâmide trigonal. Os espectros eletrônicos de complexos piramidais de base quadrada mostram tipicamente uma banda de absorção mais intensa em alta energia (região visível) e uma menos intensa (ombro) em menor energia. De maneira contrária, os espectros de complexos bipirâmides trigonais são caracterizados por uma banda menos intensa em mais alta energia e uma outra de maior intensidade em menor energia. Sendo assim, os espectros eletrônicos de complexos de cobre(II) podem fornecer uma série de informações a respeito da esfera de coordenação e da geometria da molécula. Como já mencionado, complexos de cobre(II) devem apresentar transições d-d proibidas por Laporte, caracterizadas por baixos valores de coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ). Entretanto, podem também apresentar uma banda em maior energia, em relação à d-d, referente a transições de transferência de carga do tipo ligante  $\rightarrow$  metal (TCLM) ou metal  $\rightarrow$  ligante (TCML), as quais são permitidas por Laporte e caracterizadas por elevados valores de  $\epsilon$ .<sup>24</sup>

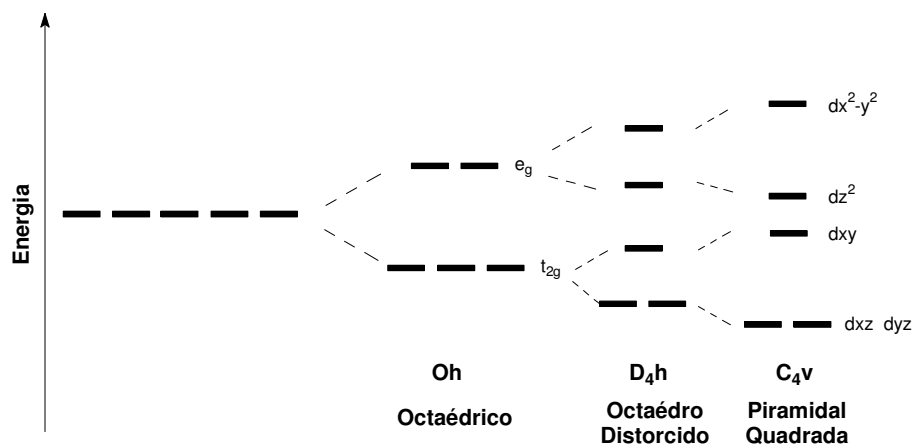


Figura 15. Diagrama de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d em diferentes configurações.

O espectro eletrônico em solução de **1** está apresentado abaixo (Figura 16).

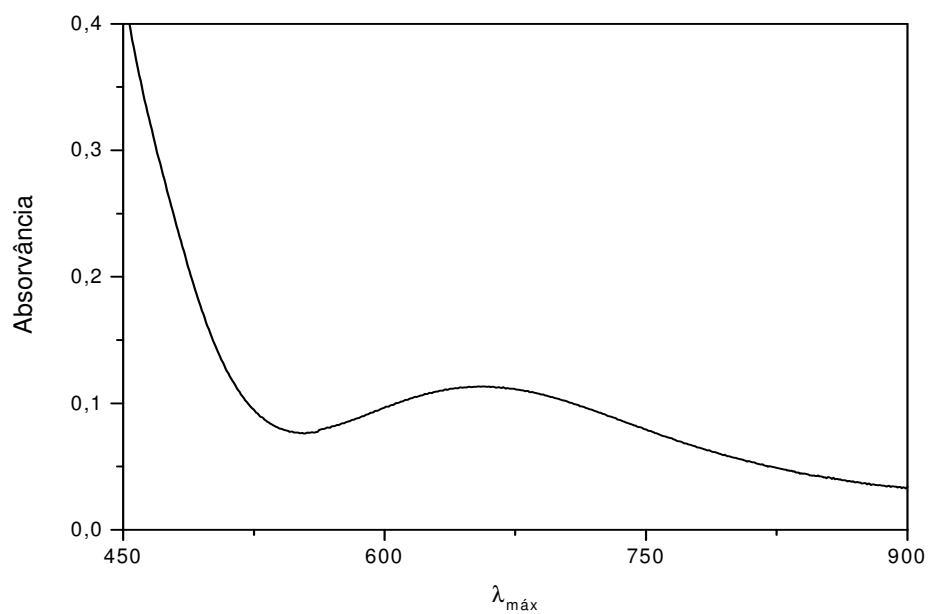


Figura 16. Espectro eletrônico de **1**, em acetonitrila (  $[CuL]^+ = 7,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  )

O espectro eletrônico de **1** (Figura 16), apresenta uma banda alargada e de baixa intensidade na região de 660 nm ( $\epsilon$  65 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>), atribuída a uma transição do tipo d-d do orbital  $d_{xy}$  para o orbital  $d_{x^2-y^2}$ . O espectro eletrônico de **1** não apresenta banda de transferência de carga do tipo ligante metal, uma vez que os grupos O<sub>fenólicos</sub> estão protonados.

## 5.7. Eletroquímica

As propriedades redox do complexo **1** foram estudadas através da técnica de voltametria cíclica. Os voltamogramas em diferentes velocidades estão apresentados na Figura 17. Os potenciais de pico catódico ( $E_{pc}$ ) nas diferentes velocidades estão mostrados na Tabela 2.

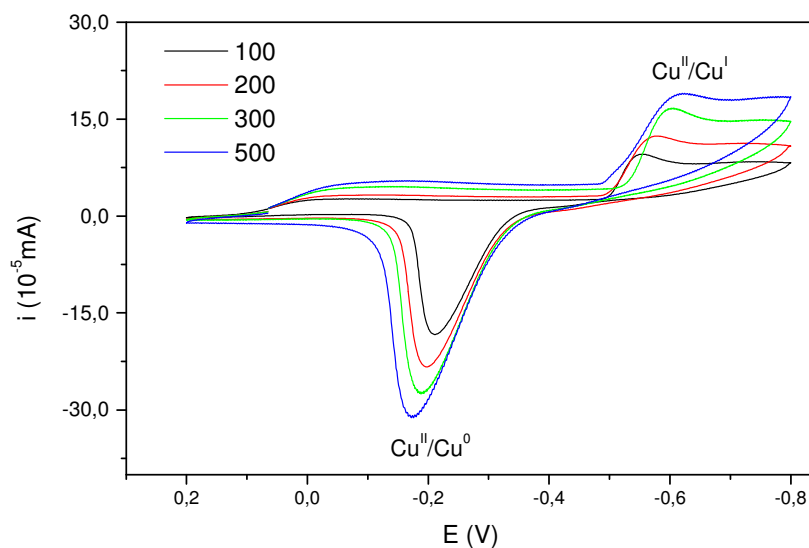
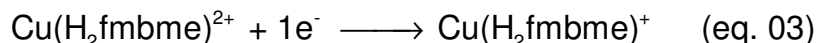


Figura 17. Voltamograma cíclico de **1**, em velocidades de 100, 200, 300, 500 mV.s<sup>-1</sup> em acetonitrila, TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol.L<sup>-1</sup>). Eletrodo de trabalho – Platina; Eletrodo referência – Ag/Ag<sup>+</sup>; Eletrodo auxiliar – Fio de Platina, usando o par Fc<sup>+</sup>/Fc como padrão interno.

Tabela 2. Dados dos potenciais de redução  $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$  obtidos em diferentes velocidades de varredura.

Par Redox	Velocidades de varredura ( $\text{mV.s}^{-1}$ )			
$\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$	100	200	300	500
$E_{\text{pc}}$ (V vs ENH)	-0,534	-0,560	-0,587	-0,606

Os voltamogramas cíclicos para o composto **1** apresentam uma onda irreversível em  $E_{\text{PC}} = -0,534$  V vs. ENH. A primeira onda (catódica) de cada composto corresponde ao processo irreversível de transferência de um elétron, segundo a equação:



A onda anódica que aparece em  $-0,210$  V vs. ENH pode ser atribuída à oxidação de depósito de  $\text{Cu}^0$  formado sobre a superfície do eletrodo ou a um processo de oxidação do tipo  $\text{Cu}^{\text{I}}[\text{L}] / \text{Cu}^{\text{II}}[\text{L}]$  com reação química acoplada, dada a sua irreversibilidade.<sup>26</sup>

Romanowsky e colaboradores<sup>26</sup> reportaram estudos eletroquímicos de complexos mononucleares de cobre(II) com ligações do tipo  $\text{O}_{\text{fenolato}}\text{-Cu(II)}$  e  $\text{O}_{\text{fenol}}\text{-Cu(II)}$ , com apenas uma onda irreversível em  $E_{\text{pc}} = 0,684$  V (vs ENH), o que concorda com dados eletroquímicos para o complexo **1** em uma geometria do tipo piramidal quadrada.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O novo ligante com grupos  $N_2O_4$ -doadores,  $\{N-N'-[bis-(2-hidroxi-3-formil-5-metilbenzil)(dimetil)]-etilenodiamina\}$  ( $H_2fmbme$ ) foi sintetizado com bons rendimentos e grau de pureza adequado para a síntese do composto de coordenação de interesse. Foi sintetizado também um novo complexo mononuclear de cobre(II), com o respectivo ligante, que foi caracterizado por espectroscopia Uv-vis e no IV, por voltametria cíclica e cristalografia de raios X.

Este complexo é o primeiro complexo mononuclear de cobre(II) com ligantes inspirados no salen a obter apenas grupos O-doadores ligados ao centro metálico. Uma outra propriedade importante é a baixa distorção de geometria apresentada pelo complexo ( $\tau=0,01$ ) que é pouco comum para complexos com esse tipo de ligante.

O espectro eletrônico do complexo apresenta apenas uma banda d-d, (660 nm  $\epsilon$  65  $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ ) atribuída a uma transição do orbital  $dx^2-y^2$  para o orbital  $dx^2-y^2$ , não possuindo banda de transferência de carga. O espectro de EPR mostrou-se axial com 4 linhas com valores de  $g_{||} = 2,141$ ,  $g_{\perp} = 2,064$  e  $A_{||} = 118$  G, e ainda um sinal em  $g = 4,501$ , atribuído a uma interação entre os centros de cobre(II).

A estrutura de raios X apresentou duas moléculas do complexo na cela unitária em uma geometria de pirâmide de base quadrada ( $\tau=0,01$ ), com os centros de cobre(II) à uma distância de 3,427 Å.

Como perspectivas para continuação do trabalho, propõem-se a modificação do ligante  $H_2fmbme$ , fazendo adições de grupos alquil ou aril às carbonilas e ainda o uso do mesmo como precursor de ligantes macrocíclicos. Além disto, propõe-se a síntese de complexos mono e binucleares de Zn(II), Ni(II) e Fe(III) como possíveis modelos estruturais e/ou funcionais para o sítio ativo de oxirredutases.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAIN, W., SCHWEDERSKI, B. **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of life**, New York, Wiley, p 6-36, 1994.
2. LIPPARD, S. J. and BERG, J. M. **Principles of bioinorganic chemistry**, Mill Valley: University Science Books, p. 1-20, 1994.
3. COTTON, F., WILKINSON, G. **Advanced Inorganic Chemistry**. New York, Wiley, p. 789-821, 1980.
4. WINGE, D.R., MEHRA, R.K., Host defenses against copper toxicity. **International Review of Experimental Pathology**, v. 31, p. 47-83, 1990.
5. ASPIN, N., SASS-KORTSAK, A., **Copper, disorders of mineral metabolism**. New York, Academic Press, v. 1, p. 59-63, 1981.
6. JAMESON, R. F.; Coordination chemistry of copper with regard to biological systems. In: SIGEL, H., SIGEL, A. **Metal ions biological systems**. New York: M. Dekker, v. 12, p. 1-30, 1981.
7. JAHN, H., TELLER, E. Stability of polyatomic molecules in degenerate electronic states In: Orbital degeneracy. **Proceedings of the Royal Society A**, v. 161, p. 220-235, 1937.
8. HOLM, R. H., KENNEPOHL, P., SOLOMON, E. I. Structural and functional aspects of metal sites in biology, **Chemical Reviews**, v. 96, p. 2239-2314, 1996.
9. ANJOS, A. Novos Complexos de cobre de Relevância Bioinorgânica: modelos para Galactose Oxidase, **Dissertação Mestrado**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, p. 1-21. 2001.
10. SOKOLOWSKI, A., LEUTBECHER, H., WEYHERMÜLLER, T., SCHNEPF, R., BOTHE, E., BILL, E., HILDEBRANDT, P., WIEGHARDT, K. Phenoxyl-copper(II) complexes: models for the active site of galactose oxidase, **Journal of biological inorganic chemistry**, v. 2, p. 444-453, 1997.
11. AUERBACH, U., ECKERT, U., WIEGHARDT, K., NUBER, B., WEISS, J. Synthesis and coordination chemistry of the hexadentate ligands 1,4,7-tris(2-hydroxybenzyl)-1,4,7-triazacyclononane (H3L1) and 1,4,7-tris(3-tert-butyl-2-

- hydroxylbenzyl)-1,4,7-triazacyclononane (H3L2). Crystal structures of [HL1CuII] and [L2FeIII]acacH. **Inorganic Chemistry**, v. 29, p. 938-944, 1990.
12. NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger - Principles of biochemistry**. New York: Worth Publishers, 3th ed., 2000. p. 243-272.
  13. AMUNDSEN, A. R., WHELAN, J., BOSNICH, B. Biological analogs. Nature of the binding sites of copper-containing proteins, **Journal of American Chemical Society**, v. 99, p. 6730-6739, 1977.
  14. ITO, N., *et alii*, Crystal Structure of a Free Radical Enzyme, Galactose Oxidase, **Journal of molecular biology**, v. 238, p. 704-814, 1994.
  15. KLABUNDE, T., EICKEN, C., SACCHETTINI, J. C., KREBS, B. Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center, **Nature structural biology**, v. 5, p. 1084-1090, 1998.
  16. GERDERMAN, C., EICKEN, C., KREBS, B. The crystal structure of Catechol Oxidase: New insight into the function of type-3 copper proteins, **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 183-191, 2002.
  17. EICKEN, C., KREBS, B., SACCHETTINI, J.C., Catechol oxidase – structure and activity, **Current Opinion in Structural Biology**, v. 9, p. 677-683, 1999.
  18. WANG, Y., DUBOIS, J. L., HEDMAN, B., HODGSON, K. O., STACK, T. D. P., Catalytic Galactose Oxidase Models: Biomimetic Cu(II)–Phenoxy-Radical Reactivity, **Science**, v. 279, p. 537-540, 1998.
  19. PERALTA, R. A. Novos complexos binucleares de cobre(II) e de ferro(III) zinco(II): Biomiméticos sintéticos para catecol oxidase e para fosfatases ácidas púrpuras, **Tese de Doutorado**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, p. 32-42, 2006.
  20. JAZDZEWSKI, B. A., TOLMAN, W. B. Understanding the copper–phenoxy radical array in galactose oxidase: contributions from synthetic modeling studies, **Coordination Chemical Reviews**, v. 200, p. 635-685, 2000.
  21. GAGNÉ, R. R., KOVAL, C. A. and LISENSKY, G. C. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements, **Inorganic Chemistry**, v.19, p. 2854-2855, 1980.

22. THOER, A., DENIS, M., DELMAS, M. and GASET, A. The Reimer-Tiemann reaction in slight hydrated solid-liquid medium: a new method for the synthesis of phormil and diphormil phenols. **Synthetic Communications**, v. 18, p. 2095-2101, 1988.
23. LEVER, A. B. P. **Inorganic Electronic Spectroscopy**, 2<sup>a</sup> Ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., p. 553-572, 1984.
24. HATHAWAY, B. J., BILLING, D. E. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 5, p. 143-207, 1970.
25. FARRUGIA, L. J., ORTEP3 for Windows, **Journal of Applied Crystallography**, v.30, p. 565, 1997.
26. ROMANOWSKY, S. M. M., MANGRICH, A. S., NEVES, A. Síntese e caracterização de novos compostos de cobre(II) com ligantes não simétricos, **Química Nova**, v. 24, p. 592-598, 2001.
27. ADDISON, A. W., RAO, T. N., REEDIJK, J., VANRIJN, J., VERSCHOOR, G. C., Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]-copper(II) perchlorate, **Journal of the Chemical Society, Dalton Transition**, p. 1349-1356, 1984.
28. BERNARDO, K., LEPPARD, S., ROBERT, A., COMMENGES, G., DAHAN, F., AND MEUNIER, B. Synthesis and Characterization of New Chiral Schiff Base Complexes with Diiminobinaphthyl or Diiminocyclohexyl Moieties as Potential Enantioselective Epoxidation Catalysts, **Inorganic Chemistry**, v. 35, p. 387-396, 1996.
29. PLITT, P., PRITZKOW, H., OESER, T., KRAEMER, R., Biphenyl derived oxovanadium(IV) and copper(II) salen-type complexes – structure and redox tuning, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, p. 1230–1237, 2005.